

## اختلالات هیپرلیپیدی در حوادث عروقی مغز در استان بوشهر: یک مطالعه آینده‌نگر

ایرج نبی‌پور\*: فوق تخصص غدد و متابولیسم - استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 فرهاد وفاجو: پزشک عمومی - بیمارستان فاطمه‌الزهرا (س) - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 محمد سعید مهاجری: پزشک عمومی - بیمارستان فاطمه‌الزهرا (س) - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 هومان سلیمی‌پور: استادیار بیماریهای داخلی مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 شهرام ابوطالبی: استادیار بیماریهای داخلی - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 پیمان عنذلیب: استادیار بیماریهای مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
 مجتبی جعفری: کارشناس ارشد ایمنولوژی - دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

## چکیده

**مقدمه:** برای دهها سال، نقش کاهش غلظت لیپیدهای سرم در پیشگیری از سکتة مغزی در هاله‌ای از ابهام بوده است. اما نتایج کارآزمایی‌های آینده‌نگر جدید نشان داده است که مصرف پراواستاتین در کاهش رخداد سکتة مغزی مؤثر است.

**روشها:** برای آشکار نمودن طیف اختلالات لیپوپروتئینی بیماران سکتة مغزی در استان بوشهر طی دو مدت پنج ماهه در ۲۰۴ بیمار دچار حوادث عروقی مغز (۱۱۳ مذکر و ۹۱ مؤنث) که به‌صورت متوالی که در بیمارستان دانشگاهی فاطمه زهراي بندر بوشهر بستری شده بودند، حداکثر تا ۴۸ ساعت پس از وقوع حادثه عروقی مغز از لحاظ غلظت سرمی لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها بررسی شدند.

**یافته‌ها:** ۶۷/۶٪ از بیماران در دهه‌های هفتم و هشتم زندگی قرار داشتند. براساس یافته‌های برش‌نگاری رایانه‌ای (computed tomography) مغز، میزان شیوع سکتة مغزی با خونریزی (مجموع خونریزی درون‌مغزی و زیرعنکبوتیه)، سکتة مغزی ایسکمیک و یافته‌های غیراختصاصی به ترتیب ۲۴/۶، ۳۱/۴ و ۲۵٪ بود. همچنین موارد حمله ایسکمیک گذرا (transient ischemic attack)، ۱۵/۲٪ (۳۱ مورد) بود. سابقه پرفشاری خون ۵۷/۵٪، دیابت قندی ۲۱/۴٪، مصرف دخانیات ۵۱/۵٪ و وجود چاقی مرکزی در ۳۵/۸٪ از بیماران وجود داشت. کلسترول  $\leq 200$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۵۰/۵٪، تری‌گلیسرید  $\leq 150$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۳۲/۶٪ و HDL-C کمتر از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۲۸/۴٪ از بیماران و LDL-C  $\leq 130$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۵۱/۱٪ بیماران دیده شد. وجود سابقه مصرف دخانیات در مردان با کلسترول LDL  $< 130$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر همبستگی داشت.

**نتیجه‌گیری:** اختلالات لیپوپروتئینی و غلظت غیرطبیعی لیپیدهای سرم در بیماران با حوادث عروقی مغز استان بوشهر، شیوع بالایی دارند.

**کلیدواژه‌ها:** سکتة مغزی، حوادث عروقی مغز، هیپرکلسترولمی، دیابت قندی، چاقی تنه‌ای

\* نشانی: بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، صندوق پستی ۳۶۳۱، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر؛

تلفن: ۰۷۷۱-۲۵۲۸۵۸۷، نمابر: ۰۷۷۱-۲۵۲۸۷۲۴

## مقدمه

حوادث عروقی مغز (CVA)<sup>1</sup> دومین علت مرگ و میر در آمریکا و اروپا است و بین ۱۰ تا ۱۴٪ از عوامل مرگ و میر در این مناطق را شامل می‌شود. در ایالات متحده آمریکا، ۶۰۰۰۰۰ نفر در سال دچار سکته مغزی می‌شوند؛ از این رو این بیماری به عنوان یکی از عوامل عمده از کارافتادگی به‌شمار می‌آید و هزینه اقتصادی گرانی را بر جامعه تحمیل می‌کند (۱). برای دهها سال، نقش کاهش غلظت لیپیدهای سرم در پیشگیری از سکته مغزی در حاله‌ای از ابهام بوده است زیرا ارتباط بسیار ضعیفی میان بروز سکته مغزی و غلظت کلسترول تام در مطالعات مشاهده‌ای وجود داشت و در کارآزمایی‌های بالینی کاهش غلظت کلسترول که داروهای غیراستاتینی مصرف شده بودند، نیز هیچ یافته‌ای که دلالت بر سودمندی کاهش کلسترول در کاستن از بروز سکته مغزی باشد، به‌دست نیامد (۲). اما نتیجه مطالعات جدید آینده‌نگری که از ۱۹۹۵ پس از مصرف استاتین‌ها در پیشگیری ثانویه سکته مغزی گزارش شده این دیدگاه را به‌کلی متحول نمود و افق جدیدی را فراروی چگونگی پیشگیری از سکته مغزی در علوم بالینی پدید آورد. برای مثال در مطالعه 4S که در سال ۱۹۹۵ گزارش شد، ۳۰٪ کاهش حوادث عروقی مغز در نتیجه مصرف سیمواستاتین مشاهده گردید. نتایج مطالعات CARE<sup>2</sup> و LIPID<sup>3</sup> نیز هر کدام نشانگر کاهش بروز سکته مغزی در گروه پراواستاتین در مقابل گروه شاهد بودند (۳). در تأیید این یافته‌ها کارآزمایی‌هایی انجام شده است که نشانگر نقش پراواستاتین در کند کردن یا معکوس نمودن روند آترواسکلروز در سطح عروق کاروتید می‌باشد (۴، ۵). بنابراین به نظر می‌رسد که یافته‌های مطالعات جدید، نگرش ما در پیشگیری ثانویه بیماران با سکته مغزی را متحول کرده است. این یافته‌ها تجدید نظر در اصول و راهنماهای اقدامات پیشگیرانه از سکته مغزی را طلب می‌کند. بی‌شک این یافته‌ها دیر یا زود، به‌صورت قوانینی

اصولی در علوم بالینی نفوذ کرده و در تصمیم‌گیری پزشکان معالج در چگونگی درمان هیپرلیپیدمی بیماران سکته مغزی اثر بسزایی خواهند داشت. آگاهی از وضعیت غلظت لیپیدهای سرم بیماران دچار سکته مغزی در تدوین پروتکل‌های پیشگیری از عود سکته مغزی بسیار حائز اهمیت می‌باشد؛ لذا، ما برای آشکار نمودن طیف اختلالات لیپید و لیوپروتئینی بیماران دچار سکته مغزی در استان بوشهر در جنوب ایران این مطالعه آینده‌نگر را تدوین نمودیم. در این مطالعه اختلالات لیوپروتئینی بیماران دچار سکته مغزی در ۲۴ ساعت اولیه پذیرش آنان در یک مرکز ارجاعی دانشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## روشها

این پژوهش که مطالعه‌ای توصیفی و آینده‌نگر است، در دو مرحله بر روی تمامی بیمارانی که با تشخیص بالینی CVA در بخش اورژانس بیماریهای داخلی بیمارستان فاطمه زهرا (س) بوشهر از تاریخ ۲۷ دی ماه ۱۳۷۶ تا ۲۷ خرداد ماه ۱۳۷۷ در مرحله اول و ۲۷ دی ماه ۱۳۷۹ تا ۴ تیرماه ۱۳۸۰ در مرحله دوم بستری شده بودند، انجام گرفت. نمونه‌گیری در هر مرحله به روش serial case study بود. نحوه انجام طرح به این صورت بود که هر بیماری که با اختلال نورولوژیک حاد و احتمال بیماری عروقی مغز توسط پزشکان عمومی بیمارستان بستری می‌شد، در اسرع وقت توسط پژوهشگر و پزشک متخصص بیماریهای مغز و اعصاب مورد معاینه کامل بالینی قرار می‌گرفت. در این مدت تعداد ۲۰۴ بیمار دچار CVA شناسایی شد. برای تعیین علت و نوع CVA از برش‌نگاری رایانه‌ای (CT) مغز با دستگاه Toshiba TCT-500 استفاده می‌شد که متأسفانه در ۳۸ بیمار به‌دلیل امکانات تکنیکی محدود و فوت زودهنگام بیماران موفق به انجام اسکن مغزی نشدیم که این موارد از تقسیم‌بندی CVA به انواع ایسکمیک و هموراژیک حذف گردید. تمام بیماران در مدت بستری در بیمارستان مورد معاینه مکرر و پیگیری قرار گرفتند و در صورت پیدایش هر گونه تغییر در تشخیص اولیه، موارد ثبت و چنانچه تشخیص غیر از CVA مطرح می‌شد، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید. در این پژوهش، سکته مغزی

<sup>1</sup> Cerebrovascular accidents<sup>2</sup> Cholesterol and recurrent events<sup>3</sup> Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

## مساوی

۱۵۰mg/dl غیرطبیعی تلقی شدند. فشارخون تمام بیماران در دو نوبت جداگانه توسط فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری و یادداشت می‌شد. فرد هنگامی به‌عنوان استعمال‌کننده دخانیات تلقی می‌شد که حداقل ۱۰ نخ سیگار در روز بکشد یا استعمال مرتب قلیان داشته باشد. به‌منظور بررسی میزان چاقی از نسبت WHR<sup>۷</sup> استفاده شد. WHR از تقسیم اندازه کمر هر بیمار به اندازه باسن وی به‌دست آمد و میزانهای بزرگتر یا مساوی ۱ در مردان و بزرگتر یا مساوی ۰/۸۸ در زنان غیرطبیعی تلقی گردید.

بیماران در صورتی دیابتی تشخیص داده می‌شدند که یا مورد شناخته شده دیابت قندی و تحت درمان بودند و یا براساس تعریف WHO قندخون سرم تصادفی بالای ۱۸۰mg/dl داشتند. داده‌های بدست آمده از پرسشنامه‌ها، معاینات فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی و پرابالینی (paraclinical) وارد رایانه شد و با نرم‌افزار SPSS version 9.1 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آزمونهای آماری t-test و مربع کای جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

در دو مدت ۵ ماهه تعداد ۲۰۴ بیمار با سکته مغزی شناسایی شدند که ۱۱۳ نفر (۵۵/۴٪) از آنها مرد و ۹۱ نفر (۴۴/۶٪) زن بودند. تفاوتی بین جنس مرد و زن از نظر ابتلا به سکته مغزی مشاهده نشد ( $p > ۰/۰۵$ ). میانگین سن تمام بیماران ۴۵ - ۶۵ سال با انحراف معیار ۱۱/۶۶ سال بود که برای مردان این میانگین ۱۹ - ۶۴ با انحراف معیار ۱۱/۷۹ و برای زنان این میانگین ۲۵ - ۶۵ سال با انحراف معیار ۱۱/۵۳ بود. حداکثر شیوع سنی در دهه‌های هفتم و هشتم مشاهده شد که ۶۷/۶٪ از کل حوادث در این دو گروه سنی قرار گرفت. در ۱۶۵ نفر (۸۱٪) از بیماران، برش‌نگاری رایانه‌ای مغز جهت تشخیص نوع سکته مغزی انجام شد که با استفاده از آن میزان شیوع سکته مغزی با خونریزی<sup>۸</sup> (PICH+SAH) ۲۴/۶٪ بود. میزان سکته مغزی ایسکمیک

براساس معیار سازمان جهانی سلامت (WHO)<sup>۱</sup> تعریف گردید: وجود اختلال موضعی یا فراگیر در کارکرد مغز که به مرگ منجر شود یا بیش از ۲۴ ساعت به طول انجامد و علتی بجز اختلال عروقی نداشته باشد. همچنین حمله ایسکمیک گذرا (TIA)<sup>۲</sup> نیز به این صورت تعریف شد: از دست دادن ناگهانی کارکرد موضعی مغز یا چشم که کمتر از ۲۴ ساعت به طول انجامد و پس از جستجوی کافی، علت آن بیماریهای آمبولیک یا ترومبوتیک عروقی باشد. موارد سکته مغزی براساس طبقه‌بندی NSOS<sup>۳</sup> به دو نوع هموراژیک که شامل خونریزی درون مغزی اولیه و خونریزی زیرعنکبوتیه مغز است و غیرهموراژیک که شامل موارد سکته مغزی ناشی از ترومبوز یا آمبولی مغزی بجز موارد TIA و موارد غیراختصاصی (Nonspecific) که نوع آن قابل تشخیص نبود، تقسیم‌بندی شدند. به منظور بررسی عوامل خطرزای شناخته شده عروق کرونر و سکته مغزی در بیماران، داده‌ها از طریق پرسشنامه‌ای که حاوی ۲۲ سؤال در مورد عوامل خطرزای سکته مغزی بود، جمع‌آوری می‌شد. اطلاعات پرسشنامه شامل سن و جنس، سابقه پرفشاری خون (hypertension) یا دیابت، سابقه سکته مغزی یا قلبی، سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری، سابقه چربی بالا، سابقه مصرف دخانیات، سابقه بیماری قلبی و ... بود. سعی شد حتی‌الامکان پرسشنامه‌ها توسط خود بیمار و یا همراهان درجه اول او پر شود. علاوه بر تهیه نمونه خون جهت آزمایشهای معمول، از تمام بیمارانی که در موقع نمونه‌گیری کمتر از ۴۸ ساعت از وقوع CVA زمان گذشته بود، نمونه مجزا برای بررسی از نظر میزان کلسترول تام و اجزاء LDL<sup>۴</sup>، HDL<sup>۵</sup> و همچنین TG<sup>۶</sup> گرفته می‌شد. سپس سرم آن جدا شده و در دمای ۳۰- درجه سلسیوس نگهداری و جهت آزمایش از نظر وضعیت چربی خون مورد بررسی قرار می‌گرفت. میزان کلسترول تام بیشتر از ۲۰۰mg/dl، LDL بیش از ۱۳۰mg/dl و HDL کمتر از ۳۵ mg/dl و TG بیشتر یا

<sup>۱</sup> World Health Organization<sup>۲</sup> Transient ischemic attack<sup>۳</sup> National Survey of Stroke<sup>۴</sup> Low density lipoprotein<sup>۵</sup> High density lipoprotein<sup>۶</sup> Triglycerides<sup>۷</sup> Waist to hip ratio<sup>۸</sup> Hemorrhagic CVA

۳۱/۴٪ به دست آمد و ۲۵٪ از اسکن‌های مغزی طبیعی بود. در این پژوهش میزان موارد TIA در کل بیماران ۳۱ مورد (۱۵/۲٪) بود. سابقه پرفشاری خون در ۵۷/۵٪، دیابت قندی در ۲۱/۴٪، هیپرکلسترولمی در ۵۰/۵٪، LDL-C بالا در ۵۱/۱٪، میزان چاقی شکمی در ۳۸٪ و مصرف دخانیات در ۵۱/۵٪ وجود داشت. همچنین ۱۷/۹٪ بیماران سابقه سکته مغزی قبلی و ۱۵/۷٪ بیماران پیشینه چربی خون بالا داشته‌اند (جدول ۱).

در این تحقیق میانگین چاقی شکمی در زنان بالاتر از مردان بود ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ). میانگین چاقی شکمی در نوع ایسکمیک نسبت به هموراژیک به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $p < ۰/۰۵$ ). میزان شیوع کلسترول سرمی بالای ۲۰۰ یا مساوی با آن در کل ۵۰/۵٪ (در بین مردها ۴۱/۷٪ و در زنان ۶۱/۷٪) و میزان شیوع کلسترول LDL سرمی بالاتر یا مساوی ۱۳۰، در کل ۵۱/۱٪ بود (در مردها ۴۵/۶٪ و در زنان ۵۸٪) که اختلاف بین دو گروه زن و مرد از نظر

کلسترول معنی‌دار ( $p = ۰/۰۰۰۸$ ) و به لحاظ LDL-C فاقد اختلاف معنی‌دار بود (جدول ۱). میانگین کلسترول در گروه ایسکمیک و هموراژیک به ترتیب  $۲۰۴/۵۸ \pm ۶۵/۷۱$  و  $۲۱۰/۰۲ \pm ۳۸/۹۷$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین کلسترول LDL در دو گروه به ترتیب برابر با  $۱۳۲/۵۷ \pm ۶۶/۶۱$  و  $۱۳۸/۹۶ \pm ۳۴/۶۸$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین HDL-C در دو گروه ایسکمیک و هموراژیک به ترتیب  $۱۵/۰۸ \pm ۴۴/۸۵$  و  $۱۲/۴۳ \pm ۴۶/۷۴$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که کسانی که کلسترول HDL سرم آنها کمتر از ۳۵ بود  $۷۱/۶٪$  (در مردان  $۷۰/۹٪$  و در زنان  $۷۲/۵٪$ ) موارد را تشکیل می‌دادند ( $p > ۰/۰۵$ )؛ جدول ۲). شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی در کل  $۳۲/۶٪$  بود (در مردان  $۲۴/۳٪$  و در زنان  $۴۳/۲٪$ ) تری‌گلیسرید سرم در گروه ایسکمیک  $۵۹/۴۲ \pm ۱۳۹/۱۲$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه هموراژیک  $۷۲/۷۸ \pm ۱۲۸/۳۵$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ( $p > ۰/۰۵$ ).

جدول ۱- عوامل خطرزای عروق کرونر در بیماران با حوادث عروقی مغز (CVA) در شهر بوشهر براساس جنس

p value	کل		مؤنث		مذکر		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۰۰۸	۵۰/۵	۹۳	۶۱/۷	۵۰	۴۱/۷	۴۳	کلسترول $\leq ۲۰۰$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
$> ۰/۰۵$	۵۱/۱	۹۴	۵۸	۴۷	۴۵/۶	۴۷	کلسترول LDL $\leq ۱۳۰$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
۰/۰۰۷	۳۲/۶	۶۰	۴۳/۲	۳۵	۲۴/۳	۲۵	تری‌گلیسرید $\leq ۱۵۰$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
$> ۰/۰۵$	۲۸/۴	۵۲	۲۷/۵	۲۲	۲۹/۱	۳۰	کلسترول HDL $\leq ۳۵$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
$< ۰/۰۰۱$	۳۵/۸	۷۳	۶۵/۵	۵۵	۱۷/۳	۱۸	WHR $\geq ۰/۸۸$ ، مؤنث، $\geq ۱$ مذکر
$> ۰/۰۵$	۵۷/۵	۱/۵	۶۴/۸	۵۹	۵۱/۴	۵۶	سابقه پرفشاری خون
$> ۰/۰۵$	۲۱/۴	۴۲	۲۰/۵	۱۸	۲۲/۵	۲۴	سابقه دیابت
$> ۰/۰۵$	۸/۷	۱۷	۶/۸	۶	۱۰/۲	۱۱	سابقه TIA
$> ۰/۰۵$	۱/۰۰	۲	۰۰	۰	۱/۹	۲	مصرف الکل
$> ۰/۰۵$	۲/۱	۴	۳/۵	۳	۰/۹	۱	سابقه DMD
$> ۰/۰۵$	۳/۶	۷	۱/۱	۱	۵/۶	۶	سابقه اعتیاد به مواد مخدر
$> ۰/۰۵$	۱۷/۹	۳۵	۱۹/۳	۱۷	۱۶/۷	۱۸	سابقه سکته مغزی
$> ۰/۰۵$	۱۵/۷	۳۱	۱۸	۱۶	۱۳/۹	۱۵	سابقه هیپرلیپیدمی
$> ۰/۰۵$	۰/۵	۱	۰	۰	۰/۹	۱	واسکولیت
-	-	-	۶/۹	۶	-	-	سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری
-	۰/۵	۱	۱/۱	۱	۰	۰	سابقه بیماریهای دریچه‌ای قلب
$> ۰/۰۵$	۱۸/۲	۳۶	۱۹/۸	۱۸	۱۶/۸	۱۸	سابقه بیماری قلبی ایسکمیک
$> ۰/۰۵$	۵۱/۵	۱۰۵	۴۹/۵	۴۵	۵۳/۱	۶۰	سابقه مصرف دخانیات

\* Waist to hip ratio

جدول ۲- میانگین عوامل خطرزای عروق کرونر در بیماران با حوادث عروقی مغز در شهر بوشهر براساس نوع سکته مغزی

p value	خونریزی درون جمجمه‌ای		ایسکمیک		
	میانگین	تعداد	میانگین	تعداد	
>۰/۰۵	۲۱۰/۰۳±۳۸/۹۷	۴۶	۲۰/۵۸±۶۵/۷۱	۶۰	کلسترول (mg/dl)
>۰/۰۵	۱۲۸/۳۵±۷۲/۷۸	۴۶	۱۳۹/۱۲±۵۶/۴۲	۶۰	تری‌گلیسرید (mg/dl)
>۰/۰۵	۱۳۸/۹۶±۳۴/۶۸	۴۶	۱۳۲/۵۷±۶۶/۶۱	۶۰	کلسترول LDL (mg/dl)
>۰/۰۵	۴۶/۷۴±۱۲/۴۳	۴۶	۴۴/۸۵±۱۵/۰۸	۶۰	کلسترول HDL (mg/dl)
>۰/۰۵	۱۵۶۳/۱۹±۳۳/۸	۴۷	۱۴۸±۹۱±۲۹/۰۶	۶۰	پرفشاری خون سیستولی (mmHg)
>۰/۰۵	۹۰/۰۰±۱۷/۰۵	۴۷	۸۷/۱۹±۰۸۱۴	۵۸	پرفشاری خون دیاستولی (mmHg)
=۰/۰۵	۰/۹۱±۰/۰۱	۴۶	۰/۹۵±۰/۱۱	۶۱	نسبت کمر به باسن (WHR)

## بحث

در مطالعه ما میزان شیوع کلسترول سرمی بالای ۲۰۰ یا مساوی با آن در کل ۵۰/۵٪ (در بین مردها ۴۱/۷٪ و در زنان ۶۱/۷٪) و میزان شیوع کلسترول LDL سرمی بالاتر یا مساوی ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در کل ۵۱/۱٪ بود (در مردها ۴۵/۶٪ و در زنان ۵۸٪) که اختلاف بین دو گروه زن و مرد از نظر کلسترول معنی‌دار ( $p=۰/۰۰۸$ ) و به لحاظ LDL-C فاقد تفاوت معنی‌دار بود. در این مطالعه میانگین کلسترول در دو گروه ایسکمیک و هموراژیک به ترتیب  $۶۵/۷۱ \pm ۲۰۴/۵۸$  و  $۲۱۰/۰۲ \pm ۳۸/۹۷$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین کلسترول LDL در این دو گروه به ترتیب برابر با  $۱۳۲/۵۷ \pm ۶۶/۶۱$  و  $۱۳۸/۹۶ \pm ۳۴/۶۸$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

هیأت پیشگیری از سکته مغزی انجمن ملی سکته مغزی (NSA)<sup>۱</sup> در آخرین بیانیه خود در ۱۹۹۹، هیپرلیپیدمی را در کنار پرفشاری خون، سکته قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی و تنگی بی‌علامت عروق کاروتید (۶۰ تا ۹۰٪ تنگی) به عنوان عامل خطرزای سکته مغزی تأیید نمود (۶). در مطالعات اخیر هیپرلیپیدمی علاوه بر اثر مستقیم در وجود و شدت آترواسکلروز عروق کاروتید داخلی و حلقه ویلیس، به همراه بالا بودن HDL-C و افزایش نسبت کلسترول تام به HDL-C، به عنوان عامل خطرزا برای پیشرفت آترواسکلروز عروق کاروتید مطرح شده است (۷، ۸). اثر شگرف کاهش غلظت لیپیدها در

پیشگیری از بروز سکته مغزی به صورت غیرمستقیم در مطالعات اخیر که از استاتین‌ها برای پیشگیری اولیه و ثانویه در بیماریهای عروقی کرونر استفاده شده بود، حاصل گردیده؛ مانند مطالعه طولانی‌مدت مداخله‌ای (interventional) با پراواستاتین در بیماریهای ایسکمیک (LIPID) که بر روی ۹۰۱۴ بیمار با سابقه سکته قلبی یا آنژین صدری ناپایدار با کلسترول تام ۱۵۵ تا ۲۷۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انجام گردید و بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمان با پراواستاتین یا دارونما (placebo) قرار داده شده بودند. کسانی که در گروه درمانی قرار داشتند، کاهش نسبی در بروز سکته مغزی (۴/۵٪ در برابر ۳/۷٪) از خود نشان دادند (۹). کارآزمایی معروف کلسترول و حوادث راجعه (CARE) نیز نشان داده است که حتی کاهش غلظت لیپید در بیماران دارای غلظت کلسترول سرم نسبتاً معقول همراه با بیماری عروقی کرونر از آثار سودمند کاهش غلظت لیپید در کاهش بروز CVA بهره‌مند شده‌اند (۹). در این مطالعه ۴۱۵۹ بیمار با سابقه سکته قلبی ظرف دو سال گذشته که دارای میانگین غلظت سرمی کلسترول تام، LDL و HDL آنها به ترتیب ۲۰۹، ۱۳۹، ۳۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، تحت مطالعه قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که نه تنها بروز بیماریهای عروق کرونر کاهش یافته است، بلکه درمان با پراواستاتین با کاهش فراوانی سکته مغزی نیز توأم بوده است (۲/۶٪ در برابر ۳/۸٪). کارآزمایی پیشگیرانه اولیه (WOSCOPS) که در اسکاتلند انجام گردید نقش پراواستاتین در پیشگیری از حوادث

<sup>۱</sup> National Stroke Association

عروق کرونر در ۶۵۹۵ مرد ۴۵-۶۴ ساله که دچار هیپرلیپیدمی بودند و سابقه‌ای از سکته قلبی نداشتند، بررسی نمود. این بیماران برای ۴/۸ سال تحت پیگیری قرار گرفتند. در این مطالعه همانند نتایج دو مطالعه قبلی کاهش (هر چند کمتر) در بروز سکته مغزی مشاهده شد (۱۰). در پروژه تجمعی پراواستاتین آینده‌نگر (PPPP) که یک بازنگری سیستماتیک دقیق در ۱۹۷۶۸ بیمار کارآزمایی‌های CARE، LIPI و WOSCOPS بود، ۲۲٪ کاهش در بروز سکته مغزی به طور کل و ۲۵۵ کاهش در سکته مغزی غیرکشنده در نتیجه مصرف پراواستاتین گزارش گردید. نقش پیشگیرانه پراواستاتین محدود به سکته‌های مغزی آترومبوتیک بود و پراواستاتین در میزان سکته مغزی هموراژیک نقشی نداشت (۳). از این رو به نظر می‌رسد که بتوان مصرف استاتین‌ها را برای پیشگیری ثانویه از سکته‌های مغزی آترومبوتیک توصیه نمود (۱۱). در هر صورت نتایج هیجان‌انگیز کارآزمایی‌های اخیر موجب خواهد شد که الگوریتم برنامه ملی آموزش کلسترول (NCEP<sup>1</sup>) تغییر نماید و تعداد زیادتری از بیماران که در محدوده خطر سکته مغزی قرار دارند از آثار سودمند استاتین‌ها بهره‌مند شوند (۱۲، ۱۳). با توجه به اینکه آثار سودمند استاتین‌ها در پیشگیری از بروز سکته مغزی حتی در محدوده غلظت‌های طبیعی کلسترول مشاهده شده است، به نظر می‌رسد که این داروها از مکانیسم‌های عملکردی پیچیده‌ای مانند کاهش نشت پلاکتی، افزایش فعالیت اسید نیتریک، کاهش ویسکوزیته خون، کاهش تولید سیتوکین‌ها و کاهش فعالیت متالوپروتئینازها در محدوده پلاکهای آترواسکلروتیکی برخوردار باشد (۱۴-۱۶). در مطالعه ما میانگین HDL-C در دو گروه ایسکمیک و هموراژیک به ترتیب  $15/08 \pm 44/85$  و  $12/43 \pm 46/74$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که در کل درصد کسانی که کلسترول HDL سرمی آنها کمتر از ۳۵ بود به ۷۱/۶ می‌رسید که در مردان ۷۰/۹٪ و در زنان ۷۲/۵٪ بود. که البته از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). در پژوهشهای متعدد در نژادهای گوناگون نشان داده شده که افزایش

غلظت HDL-C با کاهش خطر سکته مغزی ایسکمیک همراه است. از این رو از HDL-C به‌عنوان یک عامل خطرزای قابل تغییر مهم در سکته مغزی یاد می‌شود (۱۷)، (۱۸). در یکی از مطالعات، مردانی که دچار بیماری ایسکمیک قلبی همراه با کاهش غلظت HDL-C بدون افزایش غلظت کلسترول تام و LDL-C بودند، شیوع بسیار بالایی از آترواسکلروز در بررسی‌های پژواکنگاری (سونوگرافیک) از خود نشان دادند (۱۹). همچنین در کسانی که انسداد ۷۰-۹۹٪ عروق کاروتید داشتند، افزایش TG و کاهش HDL-C موجب پیشرفت تنگی این عروق در بیماران گردید (۲۰). در مطالعه آینده‌نگری که در ۷۷۳۵ مرد انگلیسی ۴۰ تا ۵۹ ساله به مدت ۱۶/۸ سال انجام گردید مشخص شد که همبستگی محکمی میان افزایش غلظت HDL-C با کاهش خطر سکته مغزی غیرکشنده وجود دارد (۲۱). در مطالعه ما شیوع هیپرتری‌لیپیدمی در کل ۶-۳۲٪ بوده است (در مردان ۲۴/۳٪ و در زنان ۴۳/۲٪) که اختلاف این حالت در بین دو گروه مردان و زنان از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است ( $p = 0/007$ ). در مقایسه بین دو گروه ایسکمیک و هموراژیک از موارد مستدل براساس سی‌تی‌اسکن، غلظت تری‌لیپرید سرم در گروه ایسکمیک برابر  $59/42 \pm 139/12$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه هموراژیک  $72/78 \pm 128/35$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. متأسفانه در مورد غلظت سرمی تری‌لیپرید و میزان بروز CVA، اطلاعاتی در متون پزشکی در دسترس نمی‌باشد و به نظر می‌رسد که در مطالعات مداخله‌ای آینده باید خطوط درمانی کاهش سطح لیپید و افزایش HDL-C نیز ملحوظ گردد. در هر صورت در مطالعه پیشگیرانه در سطح ثانوی (VAHTT)، جم‌فیبروزیل (Gemfibrosil) موجب ۵۹٪ کاهش در حملات ایسکمیک گذرا، ۶۵٪ کاهش در اندارترکتومی کاروتید و ۲۵٪ کاهش در سکته مغزی در میان بیماران با سطح پایه پایینی از کلسترول LDL و HDL شد (۲۲، ۲۳). با توجه به اینکه پروژه PPPP نشان داد که استفاده طولانی‌مدت از پراواستاتین موجب کاهش بروز سکته مغزی به‌طور کامل می‌گردد، پیشنهاد می‌شود که در برنامه

<sup>1</sup> National Cholesterol Education Program

پیشگیری از بروز سکته مغزی در سطح ثانویه در ایران، از گروه استاتین‌ها برای کاهش غلظت LDL-C استفاده گردد.

### مآخذ

1. American Heart Association. 2000 *Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas: American Heart Association; 1999.
2. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155: 50-5.
3. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103: 387-92.
4. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998; 97: 1784-90.
5. Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *American Journal of Cardiology*. 1995; 75: 455-9.
6. Pulsinelli WA. Cerebrovascular disease. In: Claude J, Bennet JC, Plum F. *Cecil Textbook of Medicine*, 20th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996.
7. Ford CS, Crouse JR 3rd, Howard G, Toole JF, Ball MR, Frye J. The role of plasma lipids in carotid bifurcation atherosclerosis. *Annals of Neurology* 1985; 17: 301-3.
8. van Merode T, Hick P, Hoeks PG, Reneman RS. Serum HDL/total cholesterol ratio and blood pressure in asymptomatic atherosclerotic lesions of the cervical carotid arteries in men. *Stroke* 1985; 16: 34-8.
9. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1301-7.
11. Duncan GW, Lees RS, Ojemann RG, David SS. Concomitants of atherosclerotic carotid artery stenosis. *Stroke* 1977; 8: 665-9.
12. Hennekens CH. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease. *Clinical Cardiology* 2001; 24(7 Suppl): II-2-5.
13. Osseby GV, Manceau E, Lemesle-Martin M, Thomas V, Giroud M. Statins and stroke. Statins and stroke. *Annales d'Endocrinologie* 2001; 62 (1 pt 2): 113-20.
14. Llinas R, Caplan LR. Evidence-based treatment of patients with ischemic cerebrovascular disease. *Neurologic Clinics* 2001; 19: 79-105.
15. CAST (Chinese Acute Aspirin Trial) Collaborative Group. CAST: Randomized-placebo controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1614-49.
16. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: the asymptomatic carotid artery progression study (ACAPS) research group. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
17. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285: 2729-35.
18. Tanne D, Yarsi S, Goldbourt U. High density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* 1997; 28: 83-7.
19. Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Collins D, Elam M, et al. Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke* 1997; 28: 1919-25.
20. Rittoo D, Cramb R, Odogwu S, Khaira H, Duddy M, Smith S, et al. Worsening lipid profile is associated with progression of carotid artery stenosis. *International Angiology* 2001; 20: 47-50.
21. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882-8.

22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 410–8.
23. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-50.